

University of Groningen

Chiral Lewis acid catalyzed Diels-Alder reactions

Knol, Jochem

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1996

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Knol, J. (1996). *Chiral Lewis acid catalyzed Diels-Alder reactions*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Lewiszuur-katalysator bestaat uit een positief geladen metaal-ion (het Lewiszuur). Het Lewiszure metaal-ion is in staat om een substraat-molecuul te binden en te activeren voor reactie. Door nu het Lewiszure metaal-ion te omringen met bepaalde enantiomeer-zuivere moleculen (deze moleculen noemen we meestal *liganden*) zal de chemische reactie zich wederom in een chirale omgeving afspelen, zodat er bij voorkeur één van beide enantiomeren gevormd zal worden. Bij een Diels-Alder reactie vindt er een reactie plaats tussen twee verschillende moleculen (het *diënofiel* en het *diëen*). Deze reactie is sinds zijn ontdekking (1928) veelvuldig toegepast in de synthese van natuurstoffen en andere complexe moleculen. Het gebruik van chirale Lewiszuur-katalysatoren in deze reactie is echter een veel jonger onderzoeksgebied.

Bij het begin van ons onderzoek waren er slechts een beperkt aantal chirale Lewiszuur-katalysatoren bekend. Eén van de doelstellingen van ons onderzoek was daarom het ontwikkelen van nieuwe, éénvoudig toegankelijke, chirale Lewiszuur-katalysatoren. Verder hebben we ons gericht op een mogelijke verbreding van de toepassingen van chirale Lewiszuur-katalysatoren in de Diels-Alder reactie. Een meer specifieke samenvatting van het uitgevoerde wetenschappelijke onderzoek staat beschreven op de komende pagina's.

SAMENVATTING VAN HET PROEFSCHRIFT

Hoofdstuk 1 beschrijft de algemene achtergronden van asymmetrische synthese met nadruk op het gebruik van chirale Lewiszuur-katalysatoren in de Diels-Alder reactie. Er wordt uitgelegd hoe deze katalysatoren werken en aan wat voor voorwaarden ze dienen te voldoen. Dit wordt geïllustreerd aan de hand van de belangrijkste ontwikkelingen in de literatuur van de afgelopen jaren. Verder zijn aan het eind van hoofdstuk 1 de doelstellingen en de inhoud van dit proefschrift beschreven.

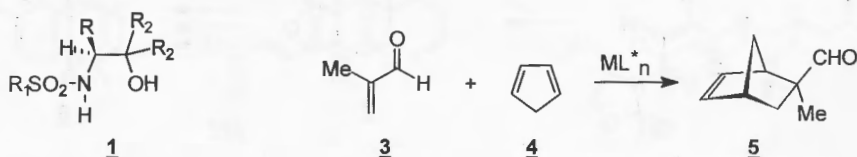
Hoofdstuk 2 beschrijft het onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe chirale Lewiszuur-katalysatoren, die zijn gebaseerd op α,α -digesubstitueerde *N*-gesulfonyleerde β -amino alcoholen **1** (figuur 1) als chirale liganden. Deze liganden hebben als voordeel dat ze op eenvoudige wijze te synthetiseren zijn uitgaande vanuit natuurlijke α -aminozuren, waarbij de diverse groepen R_1 , R en R_2 gevarieerd kunnen worden.

De chirale Lewiszuur-katalysatoren ML_n^* (L^* = chiraal ligand), verkregen door reactie van **1** met diverse Lewiszuren ML_n ($BH_3 \cdot THF$, Et_2AlCl , iBu_2AlH), zijn getest in de Diels-Alder reactie van methacroleïne **3** met cyclopentadien **4** (schema 1). Uit deze experimenten is gebleken dat zowel de activiteit als de enantioselectiviteit van de chirale Lewiszuur-katalysatoren sterk afhangt van de gekozen reactiecondities tijdens de bereiding van de katalysator. De reacties van diverse liganden met $BH_3 \cdot THF$ bij relatief lage temperatuur leveren bijvoorbeeld metaal-complexen die geen katalytische activiteit blijken te bezitten. Katalysator-bereiding bij hogere temperatuur (70-75 °C) resulteert in de vorming van Diels-Alder adduct **5** in kwantitatieve

opbrengst met een zeer hoge exo-selectiviteit (exo/endo $\geq 97/3$).

Figuur 1

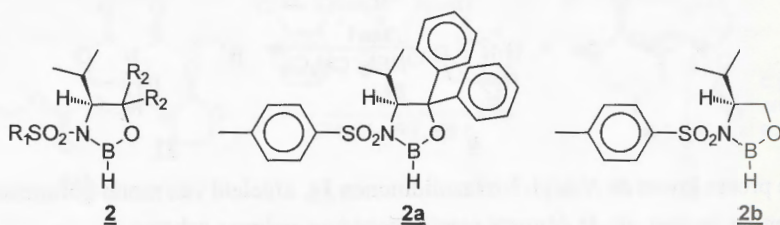
Schema 1



We vermoeden dat hoge temperaturen noodzakelijk zijn voor de vorming van de katalytisch actieve oxazaborolidines 2 (figuur 2). Via variaties van de sulfonyl groep R_1 en de α -aryl substituenten R_2 in 2 werd de hoogste enantioselectiviteit (69% e.e.) verkregen met oxazaborolidine 2a.

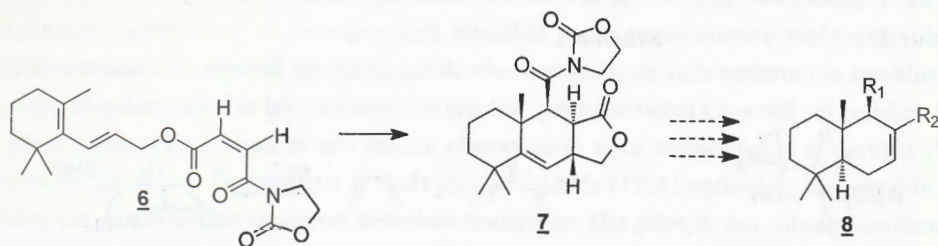
Variatie in de α -substituent heeft nauwelijks invloed op de waargenomen enantioselectiviteit in de Diels-Alder reactie van 3 met 4. Een uitzondering vormde het van *N*-tosyl valinol afgeleide oxazaborolidine 2b. Dit chirale Lewiszuur was minder selectief (20% e.e.), hetgeen mogelijk te wijten is aan zelf-associatie van 2b.

Figuur 2



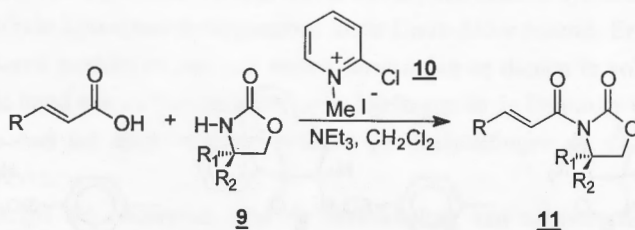
Hoofdstuk 3 behandelt de toepasbaarheid van chirale Lewiszuur-katalysatoren in de *intramoleculaire* Diels-Alder reactie (IMDA reactie). Het uitgangspunt voor dit gedeelte van het onderzoek was de synthese van het substraat 6 (schema 2). Van dit substraat werd verwacht dat het in de aanwezigheid van een chirale Lewiszuur-katalysator ML^*_n met een bidentaat-coördinerend vermogen zou kunnen reageren tot het tricyclische product 7, een intermediair voor de synthese van diverse natuurlijk voorkomende drimaan-sesquiterpenen met algemene structuur 8.

Schema 2



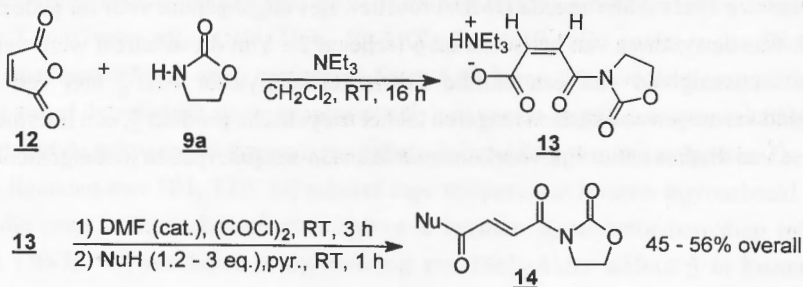
Het onderzoek naar een geschikte synthesroute voor substraat **6** heeft geleid tot de ontwikkeling van twee nieuwe procedures voor de synthese van *N*-acyl-2-oxazolidinonen **11**, afgeleid van α,β -onverzadigde carboxzuren. Het eerste proces maakt gebruik van pyridinium-zout **10**, wat fungeert als wateronttrekkend reagens in de *N*-acylerings- reactie van 2-oxazolidinonen **9** met α,β -onverzadigde carboxzuren (schema 3). Alhoewel dit proces toepasbaar is voor diverse α,β -onverzadigde carboxzuren, bleek het helaas niet geschikt voor de synthese van het beoogde substraat **6**.

Schema 3



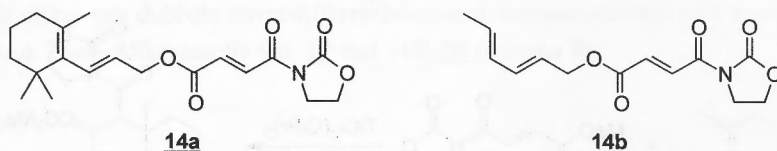
Het tweede proces levert de *N*-acyl-2-oxazolidinonen **14**, afgeleid van mono-gefunctionaliseerde fumaarzuren en bestaat uit de éénpots reactieprocedure volgens schema 4.

Schema 4



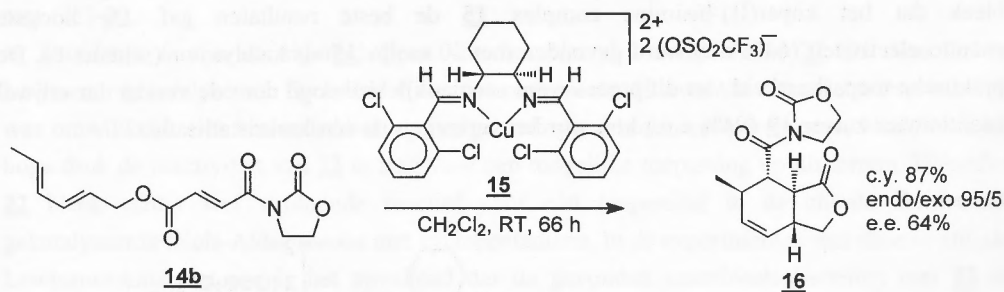
Deze procedure is toepasbaar in de synthese van substraten voor IMDA-reacties, zoals wordt geïllustreerd aan de hand van de synthese van **14a** en **14b** (schema 5).

Schema 5



Deze substraten zijn vervolgens onderzocht op hun reactiviteit in aanwezigheid van diverse (chirale) Lewiszuur-katalysatoren. Uit deze experimenten bleek echter dat alleen substraat **14b** voldoende reactief was voor een toepassing in een Lewiszuur-gekatalyseerde IMDA reactie. Alhoewel de cyclisatie van **14b** vrij traag verloopt, werd met 20 mol% van het koper(II)-bisimine complex **15** als chirale Lewiszuur-katalysator na 66 uur bij kamertemperatuur het beoogde Diels-Alder product **16** verkregen met een hoge chemo- en endo-selectiviteit (endo/exo 95/5) (schema 6). De enantiomere overmaat (e.e.) in deze reactie bedroeg 64%.

Schema 6

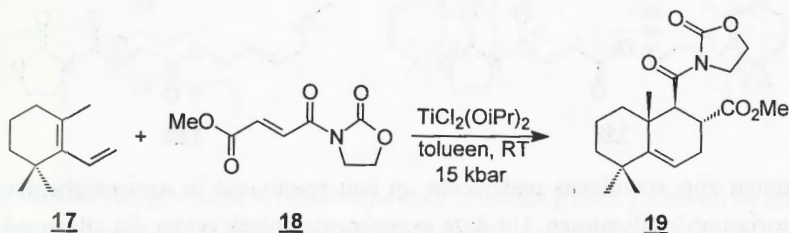


Hoofdstuk 4 en hoofdstuk 5 behandelden de mogelijke toepassing van chirale Lewiszuur-katalysatoren in de asymmetrische synthese van drimaan-sesquiterpeen-precursors via een *intermoleculaire* Diels-Alder reactie. Hiertoe zijn de (chirale) Lewiszuur-gekatalyseerde Diels-Alder reacties van 1-vinyl-2,6,6-trimethylcyclohexeen derivaten met verschillende diënofielen onderzocht. Net als in het geval van de intermoleculaire Diels-Alder reactie bleek de lage reactiviteit in deze reacties het voornaamste obstakel voor een zinvolle toepassing. Ter verhoging van de reactiviteit werden deze Diels-Alder reacties uitgevoerd met het gebruik van verhoogde druk.

Opvallende resultaten werden verkregen in de Diels-Alder reactie van 1-vinyl-2,6,6-trimethylcyclohexeen **17** met diënofiel **18**. In aanwezigheid van het Lewiszuur $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$ en

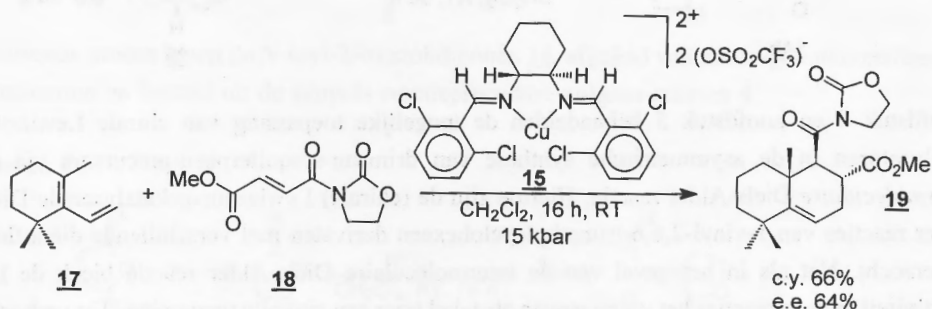
bij een druk van 15 kbar, werd na 21 uur bij kamertemperatuur een conversie van 80% gevonden (schema 7).

Schema 7



Het structuurbewijs van het hoofdproduct **19** van deze reactie werd geleverd via een kristalstructuur-analyse. De belangrijkste conclusie uit deze analyse is dat de relatieve stereochemische configuraties op C_{10} en C_9 in **19** overeenkomen met die van natuurlijk voorkomende biologisch actieve drimaan-sesquiterpenen. Voor een enantioselectieve versie van deze reactie zijn diverse chirale Lewiszuur-katalysatoren onderzocht, waarbij de effecten van hoge druk en overige reactiecondities op de enantioselectiviteit werden bestudeerd. Wederom bleek dat het koper(II)-bisimine complex **15** de beste resultaten gaf. De hoogste enantioselectiviteit (64% e.e) werd gevonden met 20 mol% **15** als katalysator (schema 8). De praktische toepasbaarheid van dit proces werd aanzienlijk verhoogd door de vondst dat vrijwel enantiomeer zuiver **19** (94% e.e.) kon worden verkregen na één herkristallisatie.

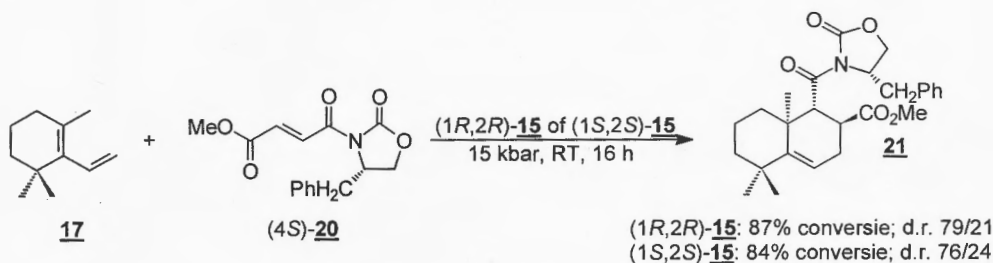
Schema 8



Om de absolute configuratie van **19** te kunnen bepalen is de hoge druk Diels-Alder reactie van **17** met chiraal diënofiel (4*S*)-**20** bestudeerd. Om de eigenschappen van chirale Lewiszuur-katalysator **15** te kunnen bestuderen is tevens het effect van dubbele stereodifferentiatie

onderzocht. Hiertoe zijn zowel (1*R*,2*R*)-**15** als (1*S*,2*S*)-**15** als chirale Lewiszuur-katalysator ingezet in de Diels-Alder reactie van **17** met chiraal diënofiel (4*S*)-**20**. Op basis van het transition-state model van Evans en medewerkers werd verwacht dat (1*R*,2*R*)-**15** en (1*S*,2*S*)-**15** een drastisch verschil in reactiesnelheid en diastereoselectiviteit te zien zouden geven. Dit voorspelde effect van dubbele stereodifferentiatie werd verrassenderwijs niet waargenomen in de hoge druk Diels-Alder reactie van **17** met (4*S*)-**20** (schema 9).

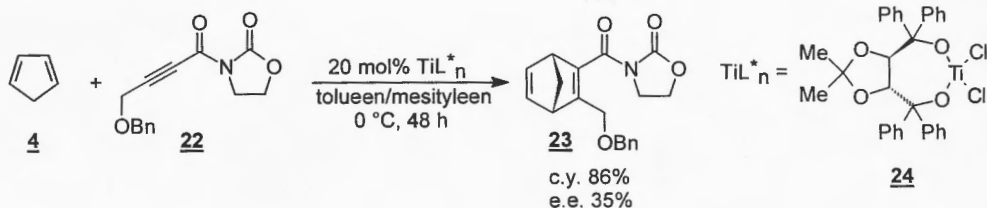
Schema 9



De afwezigheid van dubbele stereodifferentiatie is verklaard door te veronderstellen dat er een dynamisch evenwicht bestaat tussen vlak-vierkante en tetraedische koper(II) complexen van **15** met (4*S*)-**20**.

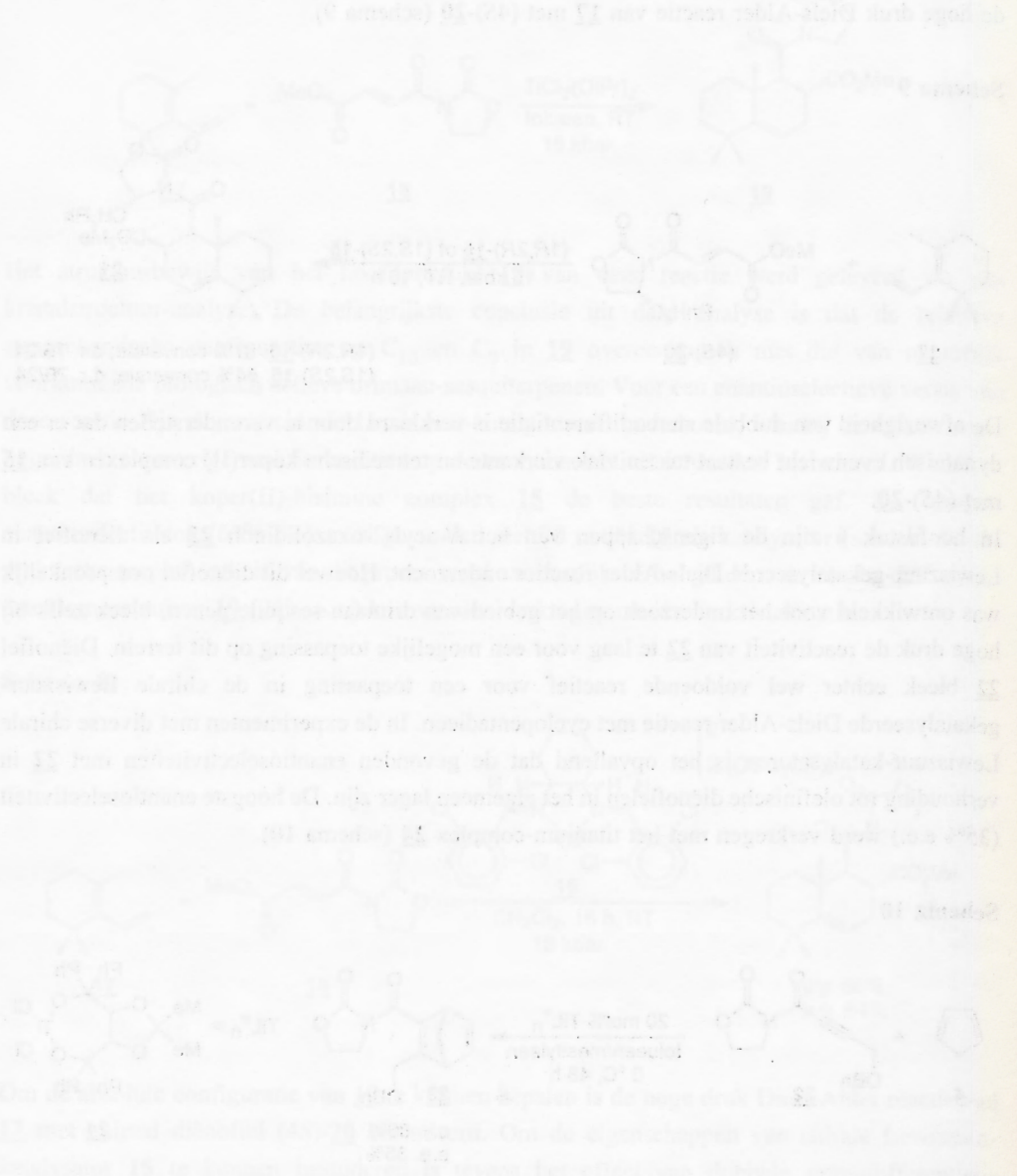
In hoofdstuk 6 zijn de eigenschappen van het *N*-acyl-2-oxazolidinon **22** als diënofiel in Lewiszuur-gekatalyseerde Diels-Alder reacties onderzocht. Hoewel dit diënofiel oorspronkelijk was ontwikkeld voor het onderzoek op het gebied van drimaan-sesquiterpenen, bleek zelfs bij hoge druk de reactiviteit van **22** te laag voor een mogelijke toepassing op dit terrein. Diënofiel **22** bleek echter wel voldoende reactief voor een toepassing in de chirale Lewiszuur-gekatalyseerde Diels-Alder reactie met cyclopentadien. In de experimenten met diverse chirale Lewiszuur-katalysatoren is het opvallend dat de gevonden enantioselectiviteiten met **22** in verhouding tot olefinische diënofielen in het algemeen lager zijn. De hoogste enantioselectiviteit (35% e.e.) werd verkregen met het titanium-complex **24** (schema 10).

Schema 10



Samenvatting

Het bij deze reactie gevormde norbornadien **23** kan gezien worden als een interessante synthese-bouwsteen voor diverse natuurstoffen, zoals prostaglandines en carbocyclische nucleoside-analoga.



96027869